

# IMPlicACIÓN DE CADHERINA-E EN PATOLOGÍAS TUMORALES HUMANAS



## INTRODUCCIÓN

Patricia Mateo González

Las moléculas de adhesión celular (CAM) son proteínas integrales de membrana que median la unión intercelular, facilitando la adhesión y comunicación entre las células adyacentes y con la matriz extracelular (MEC). (FIG. 1) Hay cuatro grupos principales: Cadherinas, Integrinas, Selectinas y Superfamilia-Ig. (FIG. 2)

La **CADHERINA-E** es un tipo de CAM, encargada de la adhesión intercelular homofílica dependiente de calcio y que desempeña un papel crítico en la diferenciación tisular y en el mantenimiento de la arquitectura epitelial.

● Esta codificada por el gen *CDH1* localizado en 16q22.1.

● Media la unión adherente entre las células: la unión de  $Ca^{2+}$  permite la dimerización de cadherina-E para después unirse al dímero de cadherina-E de la membrana adyacente mediante el fenómeno conocido como "cierres en cremallera" (FIG. 3). Esta unión débil, se encuentra reforzada por el complejo CCC (Cadherina-E -  $\beta$  Catenina -  $\alpha$  Catenina). (FIG. 4)

● Implicada en la regulación de numerosas vías de señalización celular:

- Vía de señalización Rho-GTPasas.
- Vía de señalización Wnt.
- Vía de las proteínas Tirosina Quinasas.

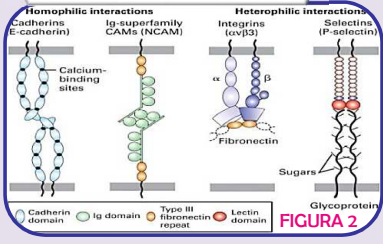


FIGURA 2



FIGURA 1

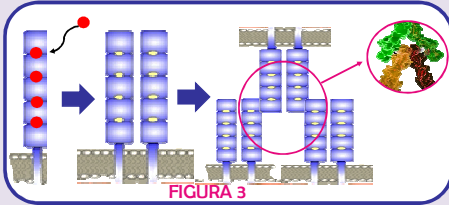


FIGURA 3

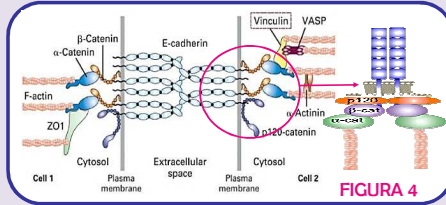


FIGURA 4

## OBJETIVOS

- Conocer las características más importantes de cadherina-E en relación a su posible implicación en ciertos tipos de cánceres.
- Relacionar su baja expresión en el tejido tumoral con un peor pronóstico.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados durante los últimos cinco años. Para ello, se ha realizado una sistemática búsqueda en las bases de datos online de PubMed, MedLine y Elsevier para identificar artículos relacionados con cadherina-E y patologías tumorales humanas.

## ANTECEDENTES

- **TEM** es una adaptación fisiopatológica del proceso biológico que se caracteriza por un cambio fenotípico epitelial de las células a un estado mesenquimal, un cambio de polaridad, evasión de la apoptosis y aumento de la migración celular que se asocia a la evolución del proceso neoplásico.

Se han descrito mecanismos epigenéticos que causan el silenciamiento del gen *CDH1*:

- La hipermetilación del promotor del gen *CDH1* es la modificación epigenética más frecuente.
- La represión transcripcional del gen *CDH1* mediada por factores de transcripción (TFs): SLUG, SNAIL y TWIST, implicados en la Transición Epitelio-Mesenquima (TEM). (FIG. 5)

## RESULTADOS

- Cáncer Gástrico Intestinal
- Cáncer Gástrico Difuso (DHCG) 14 del gen *CDH1*

- Pérdida de expresión de cadherina-E en la lesión tumoral. (FIG. 6)
- Su expresión "negativa" se relaciona con una baja supervivencia global (SO). (FIG. 7)
- ↓ Expresión Cadherina-E = **Marcador de mal pronóstico**

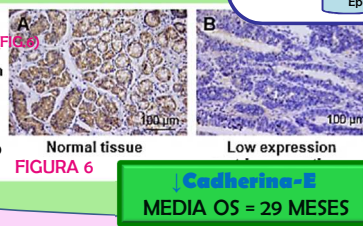


FIGURA 7 Time (months)

- La expresión de cadherina-E disminuye en el tejido tumoral y sirve de ayuda para el diagnóstico diferencial. (FIG. 8) (TABLA 1).
- Su expresión "negativa" se relaciona con una baja supervivencia global (SO). (FIG. 9)
- ↓ Expresión Cadherina-E = **Marcador de mal pronóstico**

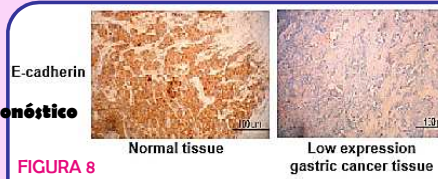


FIGURA 8

- Pérdida de cadherina-E en el foco tumoral. (FIG. 10)
- Su expresión "negativa" se relaciona con una tasa baja de supervivencia global (SO). (FIG. 11)
- ↓ Expresión Cadherina-E = **Marcador de mal pronóstico**

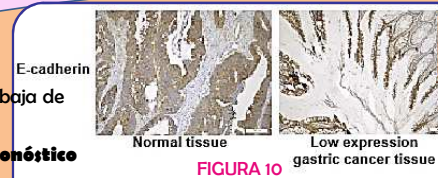


FIGURA 10

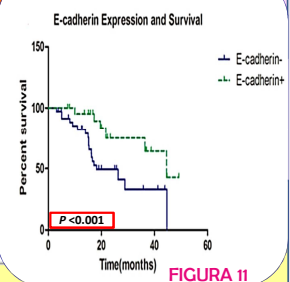


FIGURA 11

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell. Biología celular y molecular. 4ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. Capítulo 21:968-976.
- 2) Jones Nelson W. Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex. Biochem Soc Trans. 2008; 36 (Pt2): 149-155.
- 3) Serrano SJ, Maziveyi M y Alahari SK. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. Molecular Cancer. 2016; 15:18; pp 14.
- 4) Repetto O, De Paoli P, De Re V, Conzonieri V y Cannizzaro R. Levels of Soluble E-cadherin in Breast, Gastric and Colorectal Cancers. BioMed Research International. 2014; Article ID 408047; pp 7.
- 5) Yan Y, Zhang J, Li J, Liu X, Wang J, Qu H, Wang J-S y Duan X. High tumor-associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. OncoTargets and Therapy. 2016; 9: 3975-3983.
- 6) Li P, Sun T, Yuan Q, Pan G, Zhang J y Sun D. The expressions of NEDD9 and E-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. OncoTargets and Therapy. 2016; 9: 5751-5759.
- 7) Wang R, Ma X, Li Y, He Y et al. The characteristics and prognostic effect of E-cadherin expression in colorectal signet ring cell carcinoma. Plos One. 2016; 11(6): pp 10. DOI:10.1371.

## CONCLUSIONES

- Cadherina-E mantiene la arquitectura epitelial fisiológica.
- La hipermetilación del promotor del gen *CDH1* conlleva a una pérdida de su expresión que, aparece en las etapas más tempranas del TEM.
- Su baja expresión se correlaciona con un peor pronóstico para los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico, de mama y colorrectal.